Die Verwertbarkeit der biologischen Schwangerschaftsnachweise bei der ektopischen Schwangerschaft

Malda Gudenzi

1962

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. BICKENBACH

DIE VERWERTBARKEIT DER BIOLOGISCHEN SCHWANGERSCHAFTSNACHWEISE BEI DER EKTOPISCHEN SCHWANGERSCHAFT

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von
Malda Gudenzi
aus New York

München 1962

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Gerhard Martius
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Werner Bickenbach
Dekan: Prof. A. Herrmann
Tag der mündlichen Prüfung: 16. Oktober 1962

UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
1. Die ektopische Schwangerschaft	1
a) Entwicklung und Schicksal	1
b) Diagnosestellung	2
2. Die Problemstellung der Arbeit	3
II. Die Entwicklung der biologischen Schwangerschaftsnachweise	4
III. Beobachtungen über die Anwendung des biologischen Schwangerschaftsnachweises als Hilfsmittel zur Diagnosestellung bei ektopischen Schwangerschaften	8
1. Statistik aus der I. Universitäts-Frauenklinik München aus den Jahren 1949 - 1959	8
2. Literaturübersicht	10
3. Kardinalsymptome der ektopischen Gravidität	14
a) Literatur	14
b) Beobachtungen aus der I. Universitäts-Klinik München	16
IV. Untersuchung der Fälle mit ektopischer Gravidität und negativer biologischer Schwangerschaftsreaktion	17
1. Hauptsymptome und deren Häufigkeit	17
2. Operationsbefunde	25
3. Histologische Befunde	28
V. Zusammenfassung	31
VI. Literaturverzeichnis	33
Lebenslauf	

DIE VERWERTBARKEIT DER BIOLOGISCHEN SCHWANGERSCHAFTSNACHWEISE BEI DER EKTOPISCHEN SCHWANGERSCHAFT

1. EINLEITUNG

1. Die ektopische Schwangerschaft

Eines der faszinierendsten Vorkommnisse in dem weiten Feld der Geburtshilfe und Gynäkologie ist die ektopische Schwangerschaft, denn ihre Manifestationen sind sehr vielfältig. Auch heute, nachdem viele der Komplikationen einer Schwangerschaft weitgehend reduziert sind, hat sich an dieser Tatsache nichts geändert.

Ganz allgemein handelt es sich um eine Schwangerschaft, bei der sich das befruchtete Ei nicht im Endometrium des Uterus eingenistet hat. Deshalb ist der Begriff der "ektopischen" Schwangerschaft weiter gefaßt als der der "extrauterinen", denn er schließt sowohl Schwangerschaften im interstitiellen Teil der Tube, einem rudimentären Nebenhorn des Uterus ein, als auch tubare, ovarielle oder primär abdominale Graviditäten. Bei der weitaus überwiegenden Mehrzahl der ektopischen Schwangerschaften handelt es sich jedoch um Tubengraviditäten (95%). So erklärt es sich, daß der Terminus der Ektopischen Schwangerschaft im allgemeinen auf die Tubenschwangerschaft bezogen wird, obwohl die beiden Begriffe eigentlich nicht identisch sind.

Die Entwicklung und das Schicksal der ektopischen Schwangerschaft werden vor allem durch den Ort der Implantation bestimmt. Ist sie im ampullären Teil der Tube lokalisiert, so drängt das Ei die Fruchtkapsel in das Lumen der Tube hinein, was schließlich zum Verschluß derselben führt. Befindet sich die Schwangerschaft aber in dem engen Isthmus, so ist eine solche Ausdehnung unmöglich, das Lumen wird vollständig vom Trophoblasten und den Zotten ausgefüllt, und oft findet die Ruptur in die freie Bauchhöhle statt, bevor die Patientin überhaupt weiß, daß sie schwanger ist.

Das übliche Schicksal der ampullären Tubenschwangerschaften ist der Abort in das Tubenlumen und von dort aus durch das Fimbrienende in die Bauch-

höhle. Dieses geschieht in der Regel zwischen der 6. und 12. Schwangerschaftswoche. Eine Schwangerschaft im Isthmus endet meist mit einer unmittelbaren Ruptur in die Bauchhöhle. Dieses geschieht dann, wenn das Lumen für eine weitere Ausdehnung der Fruchtkapsel nicht ausreicht. Die Ruptur kann auf zwei Arten zustandekommen. Einmal kann die Tubenwand durch die Chorionzotten direkt perforiert werden. Andererseits kann es durch eine starke Erhöhung des Innendrucks infolge plötzlicher Eröffnung eines großen Gefäßes oder Verstopfung venöser Abflußwege durch Chorionzotten zur Ruptur der geschwächten Tubenwand kommen.

Die Diagnose des klassischen "Lehrbuchfalles" einer Tubenruptur ist verhältnismäßig einfach zu stellen. Die Patientin berichtet dabei von einer verzögerten oder ausgebliebenen Menses, späteren leichten Vaginalblutungen und einem plötzlichen einseitigen messerscharfen Schmerz mit Schwindel oder Ohnmachtsanfällen. Bei der Untersuchung findet man einen Kollapszustand und starke Resistenz der Bauchdecken. Derartige Fälle sind jedoch leider in der Minderzahl. Der Arzt sieht sich meist den mehr "atypischen" Fällen gegenübergestellt, bei denen die Symptome fast jede mögliche abdominale Erkrankung vortäuschen können.

Bedingt durch die Schwierigkeit der Diagnosestellung bei derart unklaren Fällen wurden vielfältige diagnostische Hilfsmittel entwickelt. So gibt es verschiedene Methoden der Probepunktion des Douglas'schen Raumes zur Demonstration einer retrouterinen Haematocele beziehungsweise einer freien Blutung, wobei besonders die Nadelpunktion, die posteriore Colpotomie und die Culdoscopie zu erwähnen sind. Die Punktion wird als Mittel zur Differentialdiagnose einer Tubenruptur beziehungsweise eines Tubenabortes gegenüber akuten entzündlichen Vorgängen an Tuben und Ovarien, gegenüber stielgedrehten Ovarialzysten und Appendicitiden angewandt. Die Bedeutung dieser Methode ist umstritten. Ihre Anwendungsmöglichkeit ist begrenzt, da jeweils eine Operationsbereitschaft bestehen muß.

Ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel in der Hand des Gynäkologen bedeutete die Entwicklung eines verhältnismäßig einfachen, genauen und rasch ablaufenden biologischen Schwangerschaftstestes. Der biologische Schwangerschaftstest ist seitdem bei allen Fällen ein Routineverfahren geworden, bei denen der Verdacht auf eine ektopische Schwangerschaft besteht. Über den Wert dieses Schwangerschaftsnachweises bestehen unter-

schiedliche Ansichten.

Tatsache ist, daß ein positiver Ausfall dieses Testes nur von Bedeutung ist, wenn die Möglichkeit einer intrauterinen Schwangerschaft ausgeschlossen wurde. Ein negativer Ausfall schließt die Möglichkeit einer ektopischen Schwangerschaft nicht aus, wie mehrfach in der Praxis durch chirurgische Eingriffe bewiesen wurde.

2. Die Problemstellung der Arbeit

Wegen der sich hieraus ergebenden Unklarheit erschien es interessant, die tatsächliche Bedeutung dieses Schwangerschaftstestes für die Diagnose der ektopischen Schwangerschaft zu untersuchen. Sämtliche Fälle von ektopischen Schwangerschaften, die in den Jahren 1949 bis 1959 in der I. Universitäts-Frauenklinik München chirurgisch behandelt wurden, wurden zu diesem Zweck näher untersucht. Es wurde statistisch festgestellt, welche Testergebnisse in jedem einzelnen Fall vorlagen. Dabei wurde jeweils das klinische und anatomisch-histologische Bild besonders berücksichtigt. Es wurde weiterhin versucht, die Fälle mit negativen Testergebnissen näher zu untersuchen mit dem Ziel, gemeinsame Merkmale zu eruieren, um möglicherweise die Testergebnisse besser auswerten und beurteilen zu können. Die Ergebnisse werden mit der einschlägigen Literatur verglichen und diskutiert.

II. DIE ENTWICKLUNG DER BIOLOGISCHEN SCHWANGERSCHAFTSNACHWEISE

Eine der wichtigsten Entdeckungen auf dem Gebiet der Hormonforschung machten ASCHHEIM und ZONDEK (1) im Jahre 1927, als es ihnen gelang, die Anwesenheit eines Schwangerschaftshormons im Urin aufzuzeigen. Dieses Hormon, das wir jetzt als Choriongonadotropin kennen, wurde von den Autoren Prolan genannt. Sie vermuteten, daß es dem Hypophysenvorderlappen entstamme. 1938 fanden JONES, GEY und HELLMANN (16), daß das Hormon in Gewebekulturen von Trophoblastenzellen produziert wurde und bewiesen damit, daß die eigentliche Quelle des Hormons die Plazenta ist.

Choriongonadotropin kann definiert werden als ein Hormon, das von plazentaren Trophoblastenzellen, die die Corpusluteum-Funktion steuern, geliefert wird. Bei der reifen weiblichen Ratte bewirkt es eine Luteinisierung des Ovars, bei der unreifen hypophysektomierten Ratte nur eine interstitielle Zellregeneration. Die biologischen Bestimmungsmethoden des Choriongonadotropins sind von großer Wichtigkeit, denn sie bilden die Grundlage für die meisten Schwangerschaftsnachweise. Diese Methoden sind in der Mehrzahl qualitativ, und nur eine einzige unterscheidet das Schwangerschaftshormon von den hypophysären Hormonen, da dies eben nur an hypophysektomierten Tieren möglich ist. Sie sind auch nur deshalb exakt, weil in Serum und Urin eine viel größere Menge an Choriongonadotropin als an hypophysären Gonadotropinen enthalten ist.

Ursprünglich wurde der ASCHHEIM-ZONDEK-Test an 28 Tage alten weiblichen Mäusen durchgeführt. Man injizierte subkutan den Urin schwangerer Frauen in sechs Einzeldosen über einen Zeitraum von zwei Tagen. Hundert Stunden nach der ersten Injektion wurden die Mäuse getötet und ihre Ovarien untersucht. Die Anwesenheit von Corpora lutea oder von Blutpunkten wurde als positive Reaktion für Choriongonadotropin betrachtet.

Die STOECKEL-Klinik in Berlin erprobte den Test bei 48 Schwangerschaften und erhielt bei 47 ein positives Ergebnis. Bei sämtlichen positiven Testergebnissen bestand tatsächlich eine Schwangerschaft. Die Klinik betrachtete die Methode als einen zuverlässigen und genauen Schwangerschaftsnachweis.

In dem Originalverfahren von ASCHHEIM-ZONDEK war die Genauigkeit direkt proportional der Genauigkeit, mit welcher das Verfahren im Laboratorium durchgeführt wurde. Die zahlreichen Injektionen, das lange Zeitintervall, bevor die Ergebnisse abgelesen werden konnten und die Notwendigkeit, immer unreife Mäuse zur Verfügung zu haben, machen die Methode zu einem teuren und komplizierten Verfahren. Deshalb war es nicht einfach, sie allgemein in den Kliniken anzuwenden.

1931 beschrieb FRIEDMAN (7) ein Verfahren, bei dem er das weibliche Kaninchen verwendete. Dabei wurden 10 ml Urin in die Ohrvene eines reifen weiblichen Kaninchens, das vorher vier Wochen lang isoliert war, injiziert. 24 Stunden nach der Injektion wurde das Kaninchen anaesthesiert, das Abdomen eröffnet und die Ovarien auf die Anwesenheit von hämorrhagischen rupturierten Follikeln, die ein positives Ergebnis bedeuteten, untersucht. Bei negativer Reaktion wurden die Ovarien nach 12 Stunden erneut untersucht, um die Möglichkeit einer verzögerten positiven Reaktion auszuschalten. Das Tier konnte nach vier Wochen wieder verwendet werden, aber infolge Verwachsungen nicht mehr als vier Mal im ganzen.

Friedmans Methode stellte eine offensichtliche Verbesserung des ASCHHEIM-ZONDEK-Testes dar. Sie umging die drei größten Schwierigkeiten: das Vorrätighalten vieler Tiere eines bestimmten Gewichtes, die lange Wartezeit, bevor man die Ergebnisse erhielt und das komplizierte Laboratoriumsverfahren, das so zahlreiche Injektionen erforderte. Deshalb wurde diese Methode bald der ASCHHEIM-ZONDEKschen vorgezogen und von vielen Kliniken als Routine-Verfahren angewendet.

1933 veröffentlichte REIPRICH (22) eine Methode, bei der er unreife weibliche Ratten benutzte. Dies hatte den Vorteil, daß die Tiere nach einer noch kürzeren Zeitspanne getötet werden konnten, ohne daß die Genauigkeit des Verfahrens darunter litt. Die Ergebnisse konnten schon nach 8 Stunden erhalten werden und beim Ablesen nach 16 bis 24 Stunden bestand eine Genauigkeit bis zu 100%. Dabei wurde unreifen weiblichen Ratten mit einem Gewicht von 50 Gramm zentrifugierter Urin der Patientin injiziert. Eine Hyperämie der Ovarien zeigt ein positives Ergebnis an. Trotz des Zeitgewinns war dieses Verfahren jedoch ungeeignet für den allgemeinen Gebrauch, denn es erforderte wiederum Tiere eines bestimmten Gewichtes.

HOGBEN (12) zeigte 1931, daß der südafrikanische weibliche Krallenfrosch (Xenopus laevis) unter dem Einfluß von Choriongonadotropin mit einer Eiablage reagiert. Diese charakteristische Reaktion des Xenopus laevis ist die Grundlage des Schwangerschaftsnachweises nach HOGBEN, der vor allem in Großbritannien angewandt wurde. Bei diesem Verfahren werden 40 ml des ersten Morgenurins durch Acetonfällung konzentriert und 1 ml des wäßrigen Konzentrats in den dorsalen Lymphsack des Frosches injiziert. Enthält der Urin eine genügende Menge an Choriongonadotropin, so erfolgt eine Ovulation, und 8 bis 16 Stunden nach der Injektion werden die Eier abgelegt. Jedes Tier benötigt nach einem positiven Test eine Ruhepause von einem Monat, nach einem negativen eine solche von zwei Wochen.

Die Vorteile des Verfahrens nach HOGBEN gegenüber den anderen, die mit Ratten, Mäusen oder Kaninchen arbeiten, sind folgende:

1. Um das Ergebnis abzulesen, sind weder Erfahrung, noch besondere Geschicklichkeit notwendig.
2. Das Zeitintervall ist kurz.
3. Frösche sind viel leichter und sauberer zu halten als Kaninchen oder Mäuse.
4. Die Tiere brauchen weder getötet noch operiert zu werden.

Eine große Schwierigkeit liegt jedoch in der Tatsache, daß der Xenopus laevis oft teuer und schwer zu bekommen ist. So ist auch dieses Verfahren für den allgemeinen Gebrauch ungeeignet.

Die Einführung einer Methode, bei der der männliche Frosch (Rana pipiens) und die männliche Kröte (Bufo americanus) benutzt werden, beantwortete die Frage nach einem Schwangerschaftsnachweis, der zumindest in größeren Krankenhauslaboratorien leicht durchführbar ist. Der Rana-pipiens-Test (WILTBERGER und MILLER (28) - GARDNER und HARRIS (9) - SCHARNOFF und ZAINO (23)) und der Bufo-americanus-Test (GALLI-MAININI (8)) beruhen auf der Tatsache, daß diese Amphibien unter dem Einfluß des Choriongonadotropin Spermien in den Urin entlassen. Die zu prüfende Urinprobe wird dabei in den dorsalen Lymphsack injiziert, das Tier in einen trockenen Behälter gebracht und nach 2 bis 4 Stunden der ausgeschiedene Urin mikroskopisch auf die Anwesenheit von Spermien untersucht.

Dieses Verfahren erlaubte den Krankenkäusern die schnelle, billige und genaue Diagnose einer Schwangerschaft schon zwei Wochen nach der ersten ausgebliebenen Menses. Infolgedessen wurde es sehr schnell allgemein angewandt.

1949 erprobte NAUMANN (21) das MAININI-Verfahren an der in Deutschland heimischen Kröte, der Bufo vulgaris. Er erhielt ausgezeichnete Ergebnisse. Von den 112 Fällen, die so untersucht wurden, zeigten 90 % ein positives Ergebnis nach den ersten zwei Stunden und der Rest nach drei bis vier Stunden. Es wurden keine falschen positiven oder negativen Ergebnisse notiert. So kam der "Bufo"-Test, wie das Verfahren allgemein in Krankenhäusern bezeichnet wird, in Gebrauch. Die Schnelligkeit, mit der er durchgeführt werden kann, machte ihn zu dem ersten Schwangerschaftsnachweis, der in praxi auch bei Fällen von vermuteter ektopischer Schwangerschaft angewandt werden kann.

Das genaue Laboratoriumsverfahren ist wie folgt:

"Zu 30 ccm Urin, der mit Essigsäure auf $p_H 7$ gebracht worden ist, fügt man unter kräftigem Rühren langsam 2,3 ccm einer gesättigten Lösung von Benzoesäure in Aceton zu. Dabei entsteht ein Niederschlag der Säure, der das Hormoneiweiß mitreißt. Die Fällung wird auf Jenaer-Glas-Filter G 2 abgesaugt. Die letzten Reste im Rührgefäß werden mit gesättigter, wäßriger Benzoesäure-Lösung ebenfalls in die Nutsche gespült. Nach dem Absaugen fügt man zum Niederschlag 23 ccm Aceton-Aether-Mischung (1 : 9) hinzu, wodurch die Benzoesäure wieder in Lösung geht. Nun wird wiederum abgesaugt. Der Rückstand wird gelöst mit 15 ccm 0,5%iger Natriumbicarbonat-Lösung und gefiltert. Dieses Filtrat stellt die gebrauchsfertige Injektionslösung dar. 5 ccm werden in den Lymphsack der Kröte gespritzt und das Tier in ein trockenes, zugedecktes Gefäß eingelegt. Ab 2 Stunden werden die Ergebnisse abgelesen durch Untersuchung des spontan gelassenen Harns auf Spermatozoen. Das Verfahren hat den Vorteil, daß man keine Kröte verliert, und daß ein Fehlergebnis bei exakter Ausführung fast unmöglich ist."

III. BEOBACHTUNGEN ÜBER DIE ANWENDUNG DES BIOLOGISCHEN SCHWANGERSCHAFTSNACHWEISES ALS HILFSMITTEL ZUR DIAGNOSESTELLUNG BEI EKTOPISCHEN SCHWANGERSCHAFTEN

1. Statistik aus der I. Universitäts-Frauenklinik München aus den Jahren 1949 - 1959

Während der Jahre von 1949 bis 1959 wurden in der I. Frauenklinik München, Allgemeine Abteilung, 354 Laparatomien bei ektopischer Schwangerschaft durchgeführt. Von diesen 354 Fällen waren 191 vor der Operation durch die Anamnese und klinische Untersuchung als ektopische Schwangerschaft diagnostiziert worden (Tabelle 1 und 2). Alle diese Fälle waren als akut klassifiziert und innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der Aufnahme chirurgisch behandelt worden.

Jahr	Anzahl der Fälle
1949	20
1950	27
1951	36
1952	34
1953	25
1954	49
1955	34
1956	38
1957	39
1958	31
1959	21
1949 - 1959	354

Tab. 1: Anzahl der ektopischen Schwangerschaften, die in der I. Universitäts-Frauenklinik-München, Allgemeine Station, operativ behandelt wurden.

Jahr	Anzahl der ektopischen Schwangerschaften	Diagnose: Klinisch	Diagnose: Biologische Schwangersch. Reaktion
1949	20	16	4
1950	27	13	14
1951	36	17	19
1952	34	13	21
1953	25	17	8
1954	49	19	30
1955	34	17	17
1956	38	20	18
1957	39	22	17
1958	31	18	13
1959	21	8	13
1949 - 1959	354	191	163

Tab. 2: Gesamtzahl der ektopischen Schwangerschaften und Art der Diagnosestellung

Die restlichen 163 Patientinnen wiesen zunächst Symptome auf, die nicht als bedrohlich genug angesehen werden konnten, um eine sofortige Operation zu rechtfertigen. Hier wurde als Hilfsmittel ein biologischer Schwangerschaftsnachweis durchgeführt und zwar der Krötentest mit dem Bufo vulgaris.

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse dieser Tests. Von den 163 Nachweisen waren 117 positiv, 46 negativ.

Jahr	Gesamtzahl der Schwangerschafts-Reaktionen	Positiv	Negativ
1949	4	3	1
1950	14	9	5
1951	19	16	3
1952	21	15	6
1953	8	7	1
1954	19	18	1
1955	17	11	6
1956	18	11	7
1957	17	10	7
1958	13	9	4
1959	13	8	5
1949 - 1959	163	117 = 71,8%	46 = 28,2%

Tab. 3: Ergebnisse der Biologischen Schwangerschaftsreaktionen

2. Literaturübersicht

Eine Übersicht über die Mitteilungen anderer Kliniken über ihre Erfahrungen mit dem Gebrauch der biologischen Schwangerschaftsnachweise als diagnostisches Hilfsmittel zeigt ähnliche Ergebnisse. Diese sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Autor	Anzahl der Tests	Ergebnisse: positiv	negativ
		%	%
HUNTER	24	14 (41,4)	10 (48,6)
KROHN	58	41 (70,7)	17 (29,3)
INGERSOLL u. BELL	40	30 (75)	10 (25)
BEACHAM u. BEACHAM, COLLINS u. THOMAS	28	22 (78,6)	6 (21,4)
GOLDBLATT u. LANGMAN	69	50 (72,5)	19 (27,5)
WORD	11	11 (100)	-
I. Univ.-Frauenklinik München	163	117 (71,8)	46 (28,2)
Gesamtergebnis	393	285 (73,5)	108 (27,5)

Tab. 4: Übersicht der Ergebnisse beim Gebrauch der biologischen Schwangerschaftsreaktion als diagnostisches Hilfsmittel in Fällen von ektopischer Schwangerschaft.

Bei Durchsicht der Literatur, die die Anwendbarkeit der biologischen Schwangerschaftsnachweise bei der ektopischen Schwangerschaft behandelt, ergab sich, daß die dort dargestellten Erfahrungen den unseren entsprachen.

1939 bearbeiteten LANGMAN und GOLDBLATT (18) in New York 310 operativ behandelte Fälle von ektopischer Schwangerschaft. 69 mal war der ASCHHEIM-ZONDEK-Test ausgeführt worden mit 50 positiven und 19 negativen Ergebnissen. Eine eingehende Darstellung dieser 50 positiven Fälle zeigt, daß nur 45 wirklich ektopische Schwangerschaften waren, 3 waren intrauterin und einer war ein Fehlergebnis, der sich später als chronische Salpingitis herausstellte. Die Fehlergrenze bei den positiven Fällen lag also bei 10 %.

Eine gleichermaßen eingehende Untersuchung der 19 negativen Fälle zeigte, daß 13 sich bei der späteren Operation doch als ektopische Schwangerschaften herausstellten. Daraus berechneten LANGMAN und GOLDBLATT die Fehlergrenze des negativen biologischen Schwangerschaftsnachweises als Grundlage einer Diagnose mit 32 %.

1948 und 1955 veröffentlichten BEACHAM, BEACHAM, COLLINS und THOMAS (2) eine Untersuchung der ektopischen Schwangerschaften am New Orleans Charity Hospital. Sie gaben an, daß sie 28 Tests nach der FRIEDMAN-LAPHAM-Methode ausgeführt hatten mit 22 positiven und 6 negativen Ergebnissen. Sie sagen wörtlich: "Die biologischen Schwangerschaftsnachweise sind wünschenswert, können aber nur bei positivem Ausfall als wertvoll angesehen werden." [1)]

1950 berichteten HENDERSON und BEAN (11) von einer Untersuchung an 302 Fällen ektopischer Schwangerschaft. In der Arbeit wird folgendes gesagt: "Die biologischen Schwangerschaftsnachweise waren gelegentlich von Hilfe bei der Differentialdiagnose entzündlicher Tumoren von solchen, die durch eine Schwangerschaft verursacht wurden und in drei Fällen, bei denen die Patientin curettiert worden war, mit der irrtümlichen Diagnose

---

1) "They biological tests for pregnancy are desirable but only when positive are thex to be considered of value."

eines inkompletten Aborts." [1]

BELL und INGERSOLL (4) bearbeiteten in Boston 130 aufeinanderfolgende Fälle von ektopischer Schwangerschaft, die im Vincent Memorial Hospital behandelt worden waren. Sie versuchten, die Häufigkeit der vier Kardinalsymptome einer Tubenruptur festzustellen. In 40 Fällen benutzten sie den ASCHHEIM-ZONDEK-Test als diagnostisches Hilfsmittel mit 75 % positiven Ergebnissen. Der einzige Nachteil bestand in der fünftägigen Zeitspanne, bevor die Ergebnisse abgelesen werden konnten. Wie oben angeführt, wurde diese Schwierigkeit seitdem durch die schnelleren Kröten- und Froschteste überwunden.

HUNTER (14) analysierte 322 aufeinanderfolgende Fälle chirurgisch behandelter ektopischer Schwangerschaften und berichtete über seine Erfahrungen mit den biologischen Schwangerschaftsnachweisen das Folgende: "Wir glauben, daß man mit Recht behaupten kann, daß ein negatives Ergebnis keinen Wert hat, um eine ektopische Schwangerschaft auszuschließen und vielmehr, daß auch ein positives Ergebnis wenig dazu beiträgt, die Diagnose zu bestätigen. Dies letztere trifft zu, weil das positive Ergebnis nur die Anwesenheit lebender Chorionzotten beweist, die imstande sind, Choriongonadotropin zu produzieren, das in den mütterlichen Kreislauf gelangt. Der Test ist wertlos bei der Differentialdiagnose einer ektopischen von einer frühen intrauterinen Gravidität." [2]

---

1) "The biological tests were of occasional aid in differentiating inflammatory masses from those due to pregnancy and in three incidents of patients who had been curetted with an erroneous diagnosis of incomplete abortion."

2) "We believe that it can be said fairly that a negative result is of no value in ruling out an ectopic pregnancy and furthermore, that a positive result from the test does little to confirm the diagnosis. The latter is true because the positive test merely confirms the presence of living chorionic villi able to produce chorionic gonadotropin which has entered the maternal blood stream. The test is of no aid in differentiating an ectopic from an early intrauterine pregnancy."

SPIELMANN (26) von der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Kaiser Franz Joseph-Spitals in Wien berichtet ebenfalls über die Schwierigkeiten der Diagnostizierung der ektopischen Schwangerschaft. Seine Untersuchung läuft über einen Zeitraum von 10 Jahren und er vertritt folgende Meinung: "Was die biologische Schwangerschaftsreaktion anlangt, so gilt hier die allgemeine Regel: Je enger die Verbindung des mütterlichen Organismus mit der Fruchtanlage ist, desto höher ist der Prozentsatz der positiven Reaktion." Nach seinen Untersuchungen ergeben 50 - 70 % der tubaren Schwangerschaften einen positiven Schwangerschaftstest.

Bei einer Reihe von 142 operativ behandelten Fällen ektopischer Schwangerschaft im Cedars of Lebanon Krankenhaus in Kalifornien wurden 58 Schwangerschaftsteste durchgeführt mit 41 positiven und 17 negativen Ergebnissen. KROHN (17) schloß daraus: "Obwohl ein positives Ergebnis signifikant ist, schließt offensichtlich ein negativer Ausfall eine ektopische Schwangerschaft nicht aus." [1)]

WORD (29) untersuchte in Birmingham, Alabama, 140 Fälle von ektopischer Schwangerschaft aus den Jahren 1945 - 1950. Er sagte hinsichtlich des diagnostischen Wertes der Schwangerschaftsnachweise: "Ein positiver Friedman zeigt an, daß irgendwo im Geschlechtsapparat lebende Chorionzotten existieren, aber er ist von keinem Wert bei der Unterscheidung einer ektopischen von einer intrauterinen Schwangerschaft." [2)]

Die Schwierigkeit in der Beurteilung liegt aber darin, daß der positive Ausfall nur die Anwesenheit lebender Chorionzotten bestätigt, die Chorion-gonadotropin liefern, welches in den mütterlichen Kreislauf eintritt. Er ergibt also wenig oder keinen Anhalt für die Diagnose einer extrauterinen Schwangerschaft, wenn das Vorliegen einer intrauterinen Schwangerschaft

---

1) "Thus, although a positive test is significant, obviously, a negative test does not rule out an ectopic pregnancy."

2) "A positive Friedman indicates that there are living chorionic villi someplace in the reproductive tract and is of no help in differentiating between an ectopic and an intrauterine pregnancy."

nicht aufgeschlossen werden kann. Leider ist es oft nicht möglich, die ektopische von der intrauterinen Schwangerschaft mit Sicherheit zu unterscheiden. Dies begrenzt die Bedeutung des positiven biologischen Schwangerschaftstests.

3. Kardinalsymptome der ektopischen Gravidität

a) Literatur

Wiederholt wurde der Versuch gemacht, die Kardinalsymptome festzulegen, die eine ektopische Schwangerschaft charakterisieren. Aber die Zahl der atypischen Fälle, die sich nicht in ein Schema einordnen lassen, bleibt trotzdem hoch, und man muß sich mit Regeln, die viele Ausnahmen haben, begnügen.

So sagt CAMPBELL (6) in seiner Ansprache an die Mitglieder der Amerikanischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: "Es gibt nur zwei Faktoren, die allen Patientinnen mit einer ektopischen Schwangerschaft gemeinsam sind: 1. Sie sind schwanger und 2. die Schwangerschaft ist nicht im Endometrium der uterinen Cavität implantiert." [1]

Trotzdem haben BELL und INGERSOLL (4), CAMPBELL (6), BEACHAM, BEACHAM, COLLINS und THOMAS (2), BEACHAM, BEACHAM und WEBSTER (3), und viele andere ihre Erfahrungen bezüglich der ektopischen Schwangerschaft zusammengestellt, um darzulegen, in welchem Prozentsatz die Kardinalsymptome, nämlich Vaginalblutungen, Schmerz, Amenorrhoe und unilateraler Tumor im Becken, vorkommen. BELL und INGERSOLL (4) fanden, daß 92 % der Patientinnen über Schmerz in irgendeiner Form klagten. 24,4 % berichteten, daß der Schmerz das erste Zeichen ihrer Krankheit war. 83,8 % hatten Blutungen, die nicht notwendigerweise schmerzhaft waren. 24,6 % hatten Blutungen, die dem Schmerz vorausgingen. 67,6 %

---

1) "There are two factors that patients with ectopic pregnancy have in common: (1) The patients are pregnant and (2) the pregnancy is not implanted in the endometrium of the uterine cavity."

dieser Fälle wurden klinisch diagnostiziert.

BEACHAM, BEACHAM und WEBSTER (3) fanden das Symptom Schmerz bei 65,2 % ihrer Patientinnen, Schmerz und Blutungen bei 15,9 % und nur Blutungen bei 11,9 %. In ihrer Untersuchung von 1948 berichten sie, daß 67,8 % der Patientinnen nur über Schmerzen klagten, 20,3 % über Schmerzen und Blutungen und 8,9 % nur über Blutungen.

In WORD's Analyse der Symptome einer ektopischen Schwangerschaft werden die Zahlen 97,8 % für den Schmerz und 90,7 % für Blutungen angegeben. Er erwähnte nicht den Prozentsatz der Kombination von Schmerz und Blutungen.

SOISSON und MORAN (25) berichteten über Schmerz in 98 % ihrer Fälle, Blutungen in 76 %. Diese Untersuchung umfaßte jedoch nur 50 Fälle.

HUNTER (14) bearbeitete eine Serie von 322 Fällen ektopischer Schwangerschaft und gibt an, daß 24,2 % seiner Patientinnen bei der Aufnahme über Schmerzen und Blutungen klagten, 36,4 % gaben nur Blutungen und 38,5 % nur Schmerz als Zeichen ihrer Erkrankung.

Alle diese Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Nach diesen Angaben ist also der Schmerz das Hauptsymptom der ektopischen Schwangerschaft, abgesehen von zwei Berichten. HUNTER (14) fand in beinahe ebenso vielen Fällen Blutungen als einziges Symptom, worin er sich wesentlich von BEACHAM unterscheidet, der den Schmerz in der überwiegenden Mehrzahl als einziges Symptom beschreibt.

Autor	Symptome		
	Schmerz %	Schmerz und Blutung %	Blutung %
BELL u. INGERSOLL	92	-	83,8
BEACHAM u. BEACHAM (1948)	67,8	20,3	8,9
BEACHAM u. BEACHAM (1956)	65,2	15,9	11,9
WORD	97,8	-	90,7
SOISSON u. MORAN	98	-	76
HUNTER	38,5	24,2	36,4
I. Univ. Frauenklinik München	43,5	39,1	54,3

Tab. 5: Die Kardinal-Symptome der ektopischen Schwangerschaft

b) Beobachtungen aus der I. Universitäts-Klinik München

In der I. Universitäts-Frauenklinik München fanden sich in 43,5 % der Fälle Schmerz, in 38,1 % Schmerz und Blutung und in 45,3 % Blutung als Hauptsymptom der Erkrankung. Unsere Prozentzahlen bezogen sich jedoch auf 46 Fälle, bei denen die biologische Schwangerschaftsreaktion negativ ausfiel. Auffallend ist hierbei, daß sich unsere Zahlen von denen der in Tabelle 5 genannten Autoren, bei denen der Ausfall der Schwangerschaftsreaktion nicht berücksichtigt wurde, nicht wesentlich unterscheiden. Die Autoren BELL und INGERSOLL, WORD und SOISSON und MORAN geben bei Schmerz als Symptom höhere Prozentzahlen an. Man muß jedoch dabei berücksichtigen, daß sie den Symptomenkomplex Schmerz und Blutung nicht gesondert aufführen.

IV. UNTERSUCHUNG DER FÄLLE MIT EKTOPISCHER GRAVIDITÄT UND NEGATIVER BIOLOGISCHER SCHWANGERSCHAFTSREAKTION

Nachdem in der vorliegenden Arbeit auch die Bestimmung der Häufigkeit eines negativen Bufo-Tests bei der ektopischen Schwangerschaft von Interesse ist, soll auf diese Fälle hier näher eingegangen werden. Von besonderer Wichtigkeit erschien uns dabei die Frage, wie oft bei den **negativen** Fällen eine Tubenruptur vorkam.

Zu diesem Zweck untersuchten wir unsere 46 negativen Fälle unter besonderer Berücksichtigung folgender Tatsachen:

1) Hauptsymptome und deren Häufigkeit
2) Operationsdiagnose
3) Histologische Befunde.

1. Hauptsymptome und deren Häufigkeit

Dabei wurde versucht, die Befunde mit dem negativen Ausfall der biologischen Schwangerschaftsreaktion in Beziehung zu setzen. Bei unseren 46 Fällen mit negativer Schwangerschaftsreaktion war in der Mehrzahl der Fälle das einzige Symptom die Blutung. "Einziges Symptom" bedeutet hier, daß während der ganzen Erkrankung kein anderes Symptom auftrat. So fanden wir, daß in 54,3 % unserer Fälle Blutungen als einziges Symptom die Krankheit ankündigten, bei 4,4 % waren es Schmerzen und bei 39,1 % Schmerzen und Blutungen. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Es folgt nun eine kurze Zusammenfassung einiger unserer Krankengeschichten, die charakteristisch für jedes Einzelsymptom bzw. jede Kombination von Symptomen, die wir in unserer Untersuchung fanden, sind.

Symptom	Anzahl der Fälle	%
Vaginalblutung	25	54,3
Schmerz und Vaginalblutung	18	39,1
Schmerz ohne Blutung	2	4,4
Amenorrhoe als einziges Symptom	1	2,2

Tab. 6: Kardinalsymptome bei 46 Fällen mit negativer biologischer Schwangerschaftsreaktion (Bufo vulgaris)

Fälle mit Vaginalblutung als einzigem Symptom der Erkrankung

Juni 1955: Aufnahme am 17. 6. 1955
Beschwerden: Fortdauerndes Vaginalbluten seit dem 10. 4. 1955
Letzte Periode: 10. 4. 1955
Vorletzte Regel: 10. 3. 1955
Biologische Schwangerschaftsreaktion (Bufo vulgaris) negativ am 17. 6. 1955
Operationsbefund: Geschlossene ektopische Schwangerschaft
Histologie: 8 ccm Embryo; einige Zotten. Tubenwand nicht rupturiert.

November 1956: Aufnahme am 6. 11. 1956
Beschwerden: Leichtes Vaginalbluten seit dem 23. 10. 1956
Letzte Regel: 18. 10. 1956
Biologische Schwangerschaftsreaktion (Bufo vulgaris) negativ am 6. 11. 1956
Operationsbefund: Ektopische Schwangerschaft
Histologie: Zerfallene Plazentarzotten.

Juni 1959: Aufnahme am 30. 6. 1959
Beschwerden: Fortdauerndes Vaginalbluten seit der letzten Menses
Letzte Menstruation: 7. 6. 1959
Biologische Schwangerschaftsreaktion (Bufo vulgaris) negativ am 1. 7. 1959
Operationsbefund: 17. 7. 1959. Ektopische Schwangerschaft.
Histologie: Extrauteringravidität mit nekrotischen Chorionzotten.

In all diesen Fällen trat die Blutung zur Zeit der erwarteten Menses ein und konnte deshalb nicht von der normalen Menstruationsblutung unterschieden werden.

Die nächste größere Gruppe zeigt die Kombination Blutung und Schmerz:

Februar 1958: Aufnahme am 16. 2. 1958
Beschwerden: Vaginalblutungen seit dem 24. 12. 1957 und Schmerzen
Letzte Menses: 16. 12. 1957
Biologische Schwangerschaftsreaktion (Bufo vulgaris) negativ am 16. 2. 1958
Operationsbefund: Mannsfaustgroße retrouterine Hämatocele, die die rechte Seite des kleinen Beckens ausfüllt
Histologie: Ovar mit Corpus luteum. 10 mm großer Embryo. Plazentargewebe nicht erkennbar, weitgehende Zerfallserscheinungen. Begleitender Salpingitis.

August 1954: Aufnahme am 1. 8. 1954
Beschwerden: Blutungen seit drei Wochen zusammen mit starken Schmerzen
Biologische Schwangerschaftsreaktion (Bufo vulgaris) negativ am 18. 8. 1954
Operationsbefund: Ektopische Schwangerschaft
Histologie: Aufgelockerte Tubenwand, geringe entzündliche Infiltration. Geringe deziduale Reaktion.

September 1956: Aufnahme am 9. 9. 1956
Beschwerden: Schmerzen und Blutung
Letzte Menses: 22. 7. 1956
Biologische Schwangerschaftsreaktion (Bufo vulgaris) negativ am 9. 9. 1956
Operationsbefund: Rupturierte Tubenschwangerschaft
Histologie: Zotten nachweisbar. Dezidualgewebe und entzündliche Auflockerung der muskulösen Tubenwand. Rupturierte Tubargravidität.

In den folgenden Fällen war Schmerz das einzige Symptom der Erkrankung:

September 1958: Aufnahme am 6. 9. 1958
Beschwerden: Schmerz und Erbrechen seit sechs Wochen, am 5. 9. scharfer Schulterschmerz
Letzte Menses: 1. 7. 1958
Biologische Schwangerschaftsreaktion (Bufo vulgaris) negativ am 8. 9. 1958
Operationsbefund: Alte peritubare Hämatocele
Histologie: Mazerierter Embryo. Zotten hydropisch verändert.

Juni 1953: Aufnahme am 9. 6. 1953
Beschwerden: am 9. 6. Schulterschmerz, Ohnmachtsanfall
Letzte Menses: 7. 6. 1953
Vorletzte Menses: Fünf Tage verspätet und stärker als gewöhnlich
Biologische Schwangerschaftsreaktion (Bufo vulgaris) negativ am 9. 9. 1953
Operationsbefund: Ektopische Schwangerschaft
Histologie: Stark verdickte aufgelockerte Tubenwand. Aufgelockerte Schleimhautfalten. Keine Zotten im Schnitt.

Außer der Häufigkeit der Vaginalblutung als einem Symptom bei unseren Fällen interessierte uns auch die Dauer der Blutung. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Dauer variiert dabei zwischen 1 bis 12 Wochen, im Mittel 4,32 Wochen.

Blutungsdauer in Wochen	Anzahl der Fälle
1	4
2	9
3	3
4	6
5	4
6	6
7	1
8	5
9	0
10	3
11	0
12	2
Keine Blutung angegeben	4
	46

Tab. 7: Dauer der Vaginalblutung bei Patientinnen mit negativer biologischer Schwangerschaftsreaktion.

Man nimmt an, daß das Symptom der Blutung ex utero gleichbedeutend ist mit dem Absterben der Frucht und damit dem Aufhören der Chorion-gonadotropin-Produktion. Deshalb müßte die Dauer der Blutung einen Hinweis darauf geben, ob ein positiver Schwangerschaftsnachweis erwartet werden kann oder nicht. Es würde logisch erscheinen, daß der Urin einer Patientin mit Vaginalbluten seit 12 Wochen nicht mehr genügend Chorion-gonadotropin für einen positiven Test enthalten kann.

In unserer Untersuchung der negativen Reaktionen haben wir beide Extreme: Eine sehr kurze und eine sehr lange Blutung (Tabelle 7). Dies wirft die Frage auf, wie lange es dauert, bis nach dem Absterben oder einer sonstigen Störung des Eies der biologische Schwangerschaftsnachweis negativ wird. ASCHHEIM und ZONDEK (1) sagen dazu: "Im Wochenbett und

nach Ausräumung von frischen Aborten wird die Reaktion durchschnittlich nach 8 Tagen negativ." MARTIUS und BICKENBACH (20) stimmen darin überein, daß der Test gewöhnlich irgendwann innerhalb der ersten acht Tage post partum negativ wird.

In einem Fall, den STÄMMLER (27) anführt, war der biologische Schwangerschaftsnachweis positiv am 2., 3. und 5. Tag nach der Operation. Die Patientin hatte eine Blutung angegeben. Bei der Operation war eine Tubenruptur gefunden worden. Der Test wurde 50 Tage nach der Operation wiederholt und negativ befunden. Der Umschlag ins Negative muß also irgendwann zwischen dem 5. und 50. Tag nach der Entfernung des Chorion-gonadotropin liefernden Gewebes erfolgt sein.

Unter unserem Material findet sich ein Fall, bei dem die biologische Schwangerschaftsreaktion noch 50 Tage nach Vaginalblutungen positiv ausfiel, und ein anderer Fall, bei dem die Reaktion nach nur 5 Tagen vaginaler Blutung negativ wurde, womit dieses Problem noch weiter beleuchtet wird.

Im Hinblick auf all diese Beobachtungen muß man zu dem Schluß kommen, daß es zwischen dem Beginn der vaginalen Blutung und negativen Ausfall des biologischen Schwangerschaftsnachweises keine direkte Beziehung gibt.

Hand in Hand mit diesen Betrachtungen gehen die Fragestellungen hinsichtlich dezidualer Veränderungen des Endometriums als Folge der Tubenschwangerschaft. SIDDALL (24) verglich das Vorhandensein von Dezidua mit dem Auftreten einer Blutung ex utero und stellte fest, daß in 70 % der Fälle, die nach einer Blutung von weniger als einer Woche curettiert wurden, Dezidua gefunden wurde. In den Fällen, in denen die Blutung länger als einen Monat angedauert hatte, wurde Dezidua nur in 17 % gefunden.

GOLDBLATT und SCHWARZ (10) versuchten, die Beschaffenheit des Endometriums mit den Ergebnissen des biologischen Schwangerschaftsnachweises in Beziehung zu setzen. Sie beobachteten, daß in keinem Fall mit negativem Ergebnis zur Zeit der Curettage im Uterus Dezidua gefunden wurde und daß andererseits in keinem Fall, in denen sie vorhanden war, der Test negativ ausfiel.

Unter unseren negativen Fällen fanden sich jedoch zwei, bei denen die Abrasio Dezidua ergab und die biologische Schwangerschaftsreaktion (Bufo vulgaris), am gleichen Tag ausgeführt, negativ war. Einer dieser Fälle ist der gleiche, bei dem eine nur fünftägige Blutung dem negativen Test vorausgegangen war. Hier könnte man die Möglichkeit eines irrtümlichen negativen Ausfalls erwägen, denn der Test wurde im Oktober durchgeführt und zu dieser Zeit sind die Kröten am wenigsten empfindlich.

WORD (29) vertritt die Meinung, daß nach seiner Erfahrung die Dezidua abgestoßen worden ist, wenn die Symptome länger als eine Woche bestanden.

HENDERSON und BEAN (11) berichten, daß in den 43 Fällen, in denen das Endometrium der Untersuchung zugänglich war, eine deziduale Veränderung nur in 7 Fällen beobachtet wurde und in 4 anderen Fällen ein Dezidualsack abgestoßen wurde.

KROHN (17) untersuchte das Endometrium in 42 Fällen und fand Veränderungen der Dezidua bei 17 Patientinnen. Die übrigen 25 Proben zeigten keine Anzeichen einer bestehenden Schwangerschaft.

Wenn man die Abstoßung des Endometriums als Folge einer Unterbrechung der endokrinen Kette durch das Absterben des Eies ansieht, müßte man dann andererseits ein negatives Ergebnis des biologischen Schwangerschaftsnachweises erwarten können.

Häufig ist die negative Reaktion also mit schon lange bestehenden Symptomen und dem Fehlen von Dezidua kombiniert. Letzteres trifft jedoch nicht immer zu und kann nicht als charakteristisch angesehen werden.

Eine wichtige Aussage über die Natur der Choriongonadotropin-Produktion und des biologischen Schwangerschaftsnachweises befindet sich in den Veröffentlichungen von JONES und DELFS (15) und HON und MORRIS (13). Sie führten quantitative Bestimmungen des Gonadotropins in normalen und gestörten Schwangerschaften durch, und es gelang ihnen der Beweis, daß die Produktion des Choriongonadotropins in etwa der Entwicklung des Feten parallel läuft und daß alle unverhältnismäßig niedrigen Werte eine Abnahme der Aktivität des Trophoblasten anzeigen und damit deutlich sowohl auf einen drohenden oder inkompletten Abort oder missed abortion

als auch auf eine ektopische Schwangerschaft hinweisen können.

Sie zeigten, daß bei der normalen Schwangerschaft das Choriongonadotropin ungefähr am 26. Tag der Schwangerschaft zum ersten Mal nachgewiesen werden kann und etwa am 60. Tag die höchsten Werte mit annähernd 100 000 I.E./1/24 Std. erreicht. Von da an beginnt der Titer abzufallen und erreicht die niedrigsten Werte mit 5000 - 10 000 I.E./1/24 Std. zwischen dem 100. und 130. Tag, die dann während der ganzen weiteren Schwangerschaft beibehalten werden.

Nachdem die Choriongonadotropin-Werte im Beginn der Schwangerschaft, bei dem auch die meisten Störungen stattfinden, hoch sind, konnte man einen theoretischen Wert annehmen und Titer unter diesem Wert als pathologisch niedrig ansehen. HON nahm diesen Wert bei 3 000 I.E./1/24 Std. zwischen dem 30. und 90. Tag nach der letzten Menses an. Die Schwangerschaften aller Patientinnen mit Choriongonadotropin-Spiegeln unter diesem theoretischen Wert endeten als Abort. Von den 83 Fällen mit Titern, die niedriger als 3 000 I.E. waren, hatten 39 weniger als 750 I.E./1/24 Std. Bei der Bestimmung der Reaktion des biologischen Schwangerschaftsnachweises waren 34 negativ und 5 positiv. Die gleichzeitig durchgeführten Schwangerschaftstests zeigten, daß der Prozentsatz an negativen und positiven Reaktionen der injizierten Hormonmenge direkt proportional war. Die Mindestmenge an Choriongonadotropin, die benötigt wird, um eine 100%ige Reaktion zu erheben, wird aus einer Kurve abgelesen und entspricht ungefähr der doppelten Einzeldosis 50. Es müssen dabei aber die jahreszeitlichen Schwankungen berücksichtigt werden. Die Kröten sind im Frühjahr am empfindlichsten und es genügt schon die kleine Menge 12 I.E. Choriongonadotropin, um eine 100%ige positive Reaktion zu erzeugen. Demgegenüber benötigt man im Oktober 45 I.E. für das gleiche Ergebnis. Es ist von Bedeutung, daß noch Choriongonadotropin-Titer von 750 I.E. ein positives Ergebnis in den biologischen Schwangerschaftsnachweisen erbringen. Wenn man 3 000 I.E. als die obere Grenze des Pathologischen annimmt, dann stellen 750 I.E. einen beachtlich biedrigen Wert dar.

Infolgedessen ist es unmöglich, eine Zeitgrenze für das Aufhören der Choriongonadotropin-Produktion anzugeben, obwohl wir wissen, daß dieses Aufhören auf dem Absterben des Trophoblasten beruht.

Aus den Berichten der angeführten Autoren und aus unseren eigenen Ergebnissen geht hervor, daß nach dem Absterben des Eies der Chorion-gonadotropin-Spiegel verschieden schnell absinkt. So erklärt es sich, daß der Zeitpunkt, an dem die Reaktion negativ wird, von Fall zu Fall verschieden ist.

2. Operations-Befunde

Wie zu erwarten, war der häufigste Operationsbefund der Tubarabort und seine Folgen, nämlich Hämatocele, Hämatomole und Hämatosalpin. Eine intraperitonale Ruptur wurde dagegen nur siebenmal beobachtet. Eine Zusammenstellung der Operationsbefunde und ihrer Häufigkeit findet sich in Tabelle 8.

Operationsbefunde und ihre Häufigkeit

Diagnose	Anzahl der Fälle
Tubarruptur	7
Tubarabort	35
Geschlossene ektopische Schwangerschaft	4
	46

Tab. 8: Operationsbefunde und ihre Häufigkeit

Eine genauere Untersuchung dieser 7 Fälle mit Tubenruptur zeigte, daß die mittlere Schwangerschaftsdauer 9 Wochen betrug, also zwei Wochen mehr als bei den anderen Fällen mit negativer biologischer Schwangerschaftsreaktion. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Schwangerschaftsdauer in Wochen	Anzahl der Fälle
4	4
5	3
6	5
7	4
8	7
9	6
10	6
11	1
12	7
13	0
14	1
15	1
16	1
5 Monate	1
Mittlere Schwangerschaftsdauer 7,3 Wochen	46

Tab. 9: Errechnete Schwangerschaftsdauer bis zur Ausführung der biologischen Schwangerschaftsreaktion.

Es folgt nun die Zusammenstellung der Krankengeschichten der 7 intraperitonealen Rupturen:

Aufnahme am 13. 9. 1955
Letzte Menses: 4. 8. 1955, seitdem Schmierblutung.
Negative biologische Schwangerschaftsreaktion: 15. 9. 1955.
Operationsbefund: 15. 9. 1955 Tubarruptur.
Histologie: Stark entzündliche, aufgelockerte und zerrissene Tube mit Hämorrhagien. Keine Zotten nachweisbar.

Aufnahme am 9. 9. 1956
Letzte Menses: 22. 7. 1956.
Negative biologische Schwangerschaftsreaktion: 9. 9. 1956.
Abrasio am 11. 9. 1956: Funktionsgestörtes, sozernierendes Endometrium, Status post abortem.
Laparatomie am 15. 9. 1956: Tubarruptur links und Hämatosalpinx rechts.

Histologie: Rupturierte Tube. Zotten nachweisbar. Dezidualgewebe und entzündliche Auflockerung der muskulösen Tubenwand. Rupturierte Tubargravidität. Zerfallene Dezidua.

Aufnahme am 5. 12. 1958
Letzte Menses: 3. 8. 1958. Seit November mehrere schwache Blutungen. Am 5. 12. 1958 Kollaps, Schmerzen.
Negative biologische Schwangerschaftsreaktion: 6. 12. 1958.
Operationsbefund: 6. 12. 1958: Tubarruptur.
Histologie: Rupturierte Tube. Chorionzotten hydropisch verändert.

Aufnahme am 22. 11. 1956
Letzte Menses: 20. 7. 1956. Am 17. 8. 1956 leichte Blutung. Vom 9. 11. 1956 bis zur Aufnahme leichte Blutung, ziehende Schmerzen im Unterbauch.
Negative biologische Schwangerschaftsreaktion: 22. 11. 1956.
Laparatomie am 23. 11. 1956: Tubarruptur.
Histologie: Rupturierte Tube. Plazentargewebe und mazerierter 8 mm großer Embryo deutlich zu erkennen.

Aufnahme am 15. 4. 1957
Letzte Menses: 28. 1. 1957, am 23. 2. 1957 eintägige Menses. 21. 3. 1957 leichte Blutung. 1. 4. 1957 bis zur Aufnahme Dauerblutung.
Negative biologische Schwangerschaftsreaktion: 16. 4. 1957.
Laparatomie am 16. 4. 1957: Tubarruptur.
Histologie: Rupturierte Tube, gefüllt mit Blutkoageln. Chorionzotten und Deziduazellen zu erkennen. Tubenwand entzündlich verändert.

Aufnahme am 23. 4. 1958
Vorletzte Menses: 28. 2. 1958. Nächste Menses mit 4tägiger Verspätung am 2. 4. 1958.
Negative biologische Schwangerschaftsreaktion: 24. 4. 1958.
Laparatomie: 24. 4. 1958 Tubarruptur.
Histologie: Rupturierte Tube. Zerfallene Zotten zu erkennen.

Aufnahme am 14. 4. 1950
Letzte Menses: Anfang Januar. Anfang Februar leichte Blutung.
Abrasio am 1. 3. 1950. Blutung hörte jedoch nicht auf.
Negative biologische Schwangerschaftsreaktion: 14. 4. 1950.

Operationsbefund: 15. 4. 1950. Rupturierte Tube mit retrouteriner Hämatocele. Histologie: Tubenwand mit Dezidua und zahlreiche Zotten.

Wir finden weiterhin, daß in 3 dieser Fälle die wahrscheinliche Schwangerschaftsdauer 12 Wochen betrug, wobei die Symptome etwa 8 Wochen vor der Krankenhausaufnahme auftraten. Hier überraschen negative Ergebnisse bei den biologischen Schwangerschaftsreaktionen nicht. Obwohl die intraperitoneale Ruptur meist als ein "akutes" Ereignis angesehen wird, haben wir hier die "chronische" oder "subakute" Tubenruptur. Das klinische Bild ähnelt dabei sehr dem Tubenabort. In den Fällen jedoch, in denen geschätzte Schwangerschaftsdauer nur 6, 7 oder 8 Wochen betrug, sind die negativen Ergebnisse schwerer zu erklären. Auf jeden Fall waren die Zeitspannen, die nach dem Absterben des Trophoblasten, der das Chorion-gonadotropin liefert, von Fall zu Fall verschieden lang. Diese Differenz konnte aber nur auf einer falschen Berechnung der Schwangerschaftsdauer beruhen. Beispielsweise kann die Blutung, die die Patientin als ihre letzte Menses angibt, auch eine Blutung dezidualer Natur sein, verursacht durch die gestörte und absterbende Schwangerschaft. Dadurch würde aber der Konzeptionstermin um 4 Wochen vorverlegt und während dieser Zeit könnte der Choriongonadotropin-Spiegel sehr wohl unter den Wert, der für eine positive biologische Bestimmungsmethode erforderlich ist, gesunken sein.

3. Histologische Befunde

Die Tatsache, daß sowohl die "akute" intraperitonale Tubenruptur als auch der in seinem Verlauf mehr "chronische" Tubenabort mit darauf folgender Hämatocele in dieser Gruppe der ektopischen Schwangerschaften mit negativen Schwangerschaftsreaktionen zusammengefaßt werden mußten, und daß außerdem die vorgefundenen Symptome bei jeder Patientin bis zu einem gewissen Grad variieren, macht es deutlich, warum die ektopische Schwangerschaft als eines der unklarsten abdominalen Zustandsbilder angesehen wird.

Deshalb fanden wir es wertvoll, den Operationsbefund mit dem histologischen Befund zu vergleichen. Tabelle 10 gibt eine Übersicht der histologischen Befunde und ihrer Häufigkeit. Sie zeigt, daß es sich dabei sehr oft um nekrotische degenerierte Chorionzotten handelt. Dies könnte auch als Erklärung für die negativen Schwangerschaftsteste dienen. Der Befund einer

entzündlichen Reaktion steht ebenfalls nicht in Widerspruch zu einem negativen Test, da sie als sekundäre Folge auftreten kann und die Schwangerschaft dabei verdeckt.

Histologie	Anzahl der Fälle
Nekrotische veränderte Zotten	27
Zottenschatten	2
Entzündliche Reaktion	7
Chorionzotten; keine Degeneration	6
Hämorrhagischer Infarkt	1
Keine Histologie	3
	46

Tab. 10: Histologische Befunde und ihre Häufigkeit

Auch die sechs Fälle, in denen die Chorionzotten ohne Zeichen einer Degeneration befunden wurden, veranlaßten uns, den Operationsbefund mit dem histologischen Befund zu vergleichen. Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse dieses Vergleichs.

Histologischer Befund	Tubar-ruptur	Tubar-abort	Hämato-salpinx -cele -mole	Geschloss. ektopische Graviditäten
Degenerative Veränderungen der Chorionzotten	4	12	11	2
Chorionzotten; keine Degeneration	1	3	1	1
Entzündliche Reaktion; keine Zotten	1	5	-	1
Hämorrhagischer Infarkt	1	-	-	1
Keine Histologie: 3				
Im ganzen 46:	7	20	12	5

Tab. 11: Verteilung der histologischen Befunde in Bezug zum Operationsbefund

Wie zu erwarten war, zeigte die Mehrzahl der Tubenaborte und Hämatocelen degenerative Veränderungen. Jedoch waren die Fälle mit intakten Chorionzotten gleichmäßig auf die verschiedenen Gruppen verteilt, was weitere Schlußfolgerungen unmöglich macht. Ebenso gleichmäßig sind die 7 Tubenrupturen verteilt.

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß die Auswertung der biologischen Schwangerschaftsnachweise verständlicherweise schwierig ist, da so viele Variablen berücksichtigt werden müssen. Ist der Test positiv, so muß zuerst die Möglichkeit einer intrauterinen Schwangerschaft ausgeschlossen sein, bevor er irgendwelche Bedeutung als diagnostisches Hilfsmittel bei der ektopischen Schwangerschaft gewinnt. Ist er aber negativ, so fragt es sich, ob die Patientin überhaupt schwanger gewesen ist oder ob sie eine "alte" ektopische Schwangerschaft hat, die durch den Test nicht mehr nachgewiesen werden kann. Der biologische Schwangerschaftsnachweis selbst gibt keinen Hinweis auf die Lokalisation oder Intaktheit der Schwangerschaft. Wie oben ausgeführt, kann eine Schwangerschaft schon im Absterben begriffen sein, aber immer noch genügend Choriongonadotropin produzieren, um ein positives Ergebnis im biologischen Versuch zu erbringen.

Aus der von uns durchgeführten Auswertung der 163 Fälle mit ektopischer Schwangerschaft, bei denen ein biologischer Schwangerschaftstest durchgeführt worden war, ergibt sich, daß das Ergebnis dieses Tests keinerlei Wert für die Diagnosestellung bewies. Ohne Rücksicht auf den negativen oder positiven Ausfall des Testes wurden die Patientinnen in allen Fällen operiert. Die Diagnose einer ektopischen Schwangerschaft kann nur nach dem individuellen klinischen Bild gestellt und durch die anschließende Operation erhärtet werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es sollte geprüft werden, wie weit die biologischen Schwangerschaftsnachweise bei der Diagnose und Differentialdiagnose der ektopischen Schwangerschaft von Wert sind. Dazu wurden die Krankengeschichten aller Patientinnen der I. Frauenklinik München eingesehen, bei denen in der Zeit von 1949 bis 1959 eine ektopische Schwangerschaft diagnostiziert worden war. Außerdem wurden an Hand der verfügbaren Literatur die Erfahrungen anderer Autoren zusammengestellt und verglichen. Die Ergebnisse wurden in mehreren Tabellen dargestellt.

Zunächst wurde die Entwicklung der biologischen Schwangerschaftsreaktionen behandelt. Heute sind in den Kliniken gebräuchlich: Der Test nach ASCHHEIM-ZONDEK und der Test nach GALLI-MAININI, kurz Bufo genannt, nach NAUMANN modifiziert mit der in Deutschland heimischen Bufo vulgaris. Dieser Test wird auch bei einer vermuteten ektopischen Schwangerschaft angewendet, da die Durchführung nur 2 - 4 Stunden dauert.

Von 1949 - 1959 wurden in der I. Frauenklinik 354 Laparatomien bei Patientinnen mit ektopischer Schwangerschaft durchgeführt. Davon war bei 191 Fällen die Diagnose auf Grund der klinischen Symptome sofort klar. Bei den übrigen 163 Fällen wurde die biologische Schwangerschaftsreaktion durchgeführt, die 117 mal positiv und 46 mal negativ war. Das entspricht einer "Fehlerbreite" von 28,2 %. Auch bei anderen Kliniken liegt sie zwischen 20 und 30 % mit einer Ausnahme von 58,8 % (HUNTER).

Bei diesen 46 negativen Fällen fiel auf, daß in der Mehrzahl als Kardinalsymptom die Blutung angegeben worden war, im Gegensatz zu Literatur, in der als Hauptsymptom der Schmerz fungiert. Die Dauer der Blutung betrug im Mittel 4,3 Wochen. Es konnte aber keine direkte Beziehung zwischen Blutungsdauer und negativem Test festgestellt werden. Auch die Veränderungen der Dezidua scheinen keine ursächliche Rolle zu spielen.

Ein positiver Test besagt, daß Choriongonadotropin vorhanden ist, wobei der Prozentsatz an positiven und negativen Testen der Menge an injiziertem Hormon direkt proportional ist. Da die Choriongonadotropin-Produktion in etwa der Entwicklung der Frucht parallel geht, wurde in der Literatur für den Beginn der Schwangerschaft ein theoretischer Wert von

3000 I.E./1/24 Std. als untere Grenze angenommen. Es erbringen aber Titer von 750 I.E. noch eine positive Schwangerschaftsreaktion.

Schließlich wurden die Operationsbefunde und die histologischen Befunde verglichen. In den meisten Fällen waren die Chorionzotten nekrotisch und degeneriert.

Der biologische Schwangerschaftsnachweis sagt also nichts aus über die Lokalisation und Intaktheit einer Schwangerschaft. Bei einem positiven Test kann es sich sowohl um eine intrauterine als auch um eine ektopische Schwangerschaft handeln. Diese Schwangerschaft kann intakt oder im Absterben begriffen sein. Ein negativer Test schließt eine Schwangerschaft nicht aus. Er besagt nur, daß nicht bzw. nicht mehr genügend Chorion-gonadotropin vorhanden ist. Deshalb müssen die Ergebnisse immer zusammen mit dem klinischen Bild beurteilt werden.

Eine zuverlässigere Methode wäre die Bestimmung des Choriongonadotropin-Spiegels, die aber erst vom 26. Tag ab möglich und durch die schwierige Durchführung nicht allgemein anwendbar ist. Bezüglich der Lokalisation müssen notfalls weitere Hilfsmittel wie Punktion, Culdoscopie und Colpotomie herangezogen werden.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1) ASCHHEIM S. und ZONDEK B. — Das Hormon des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wschr. 6, 248, 1927

2) BEACHAM D., BEACHAM W., COLLINS C. und THOMAS E. — Ectopic Pregnancy. J. Am. Med. Assoc. 136, 365, 1948

3) BEACHAM D., BEACHAM W. und WEBSTER H. — Ectopic Pregnancy at New Orleans Charity Hospital. Am. J. Ob. and Gyn. 72, 830, 1956

4) BELL J. und INGERSOLL F. — An Evaluation of Symptoms and Signs in Ectopic Pregnancy based on an Analysis of 130 Cases. Am. J. Ob. and Gyn. 66, 174, 1950

5) BERMAN R. und FRANK R. — Frank-Berman Test. Am. J. Ob. and Gyn. 42, 1941

6) CAMPBELL R. — Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy. Am. J. Ob. and Gyn. 63, 1952

7) FRIEDMAN M.H. — Mechanism of Ovulation in Rabbits and Ovulation produced from Injection of Urine from pregnant Women. Am. J. Physiol. 90, 617, 1929

8) GALLI-MAININI G. — J. Am. Med. Assoc. 138, 121, 1948

9) GARDNER H.L. und HARRIS N.B. — Use of the Male Frog (Rana pipiens) in a Biological Pregnancy Test. Am. J. Ob. and Gyn. 59, 350, 1950

10) GOLDBLATT M. und SCHWARZ B. — An Attempt to correlate the Condition of the Endometrium with the Results of Pregnancy Tests. Am. J. Ob. and Gyn. 40, 233, 1940

11) HENDERSON N. und BEAN J. — Early Extrauterine Pregnancy. Am. J. Ob. and Gyn. 59, 1225, 1950

12) HOGBEN W. — Proc. Roy. Soc. P. A. 1930

13) HON E. und MORRIS J. — Gonadotrophin Titers in Disturbed Pregnancies. Surg., Gyn. and Ob. 101, 58, 1955

14) HUNTER J. Jr. — Ectopic Pregnancy, An Analysis of 322 Cases. J. Am. Med. Assoc. 168, 985, 1958

15) JONES G. und DELFS E. — An Assay Method for Human Chorionic Gonadotrophin. Endocrin. 28, 196, 1941

16) JONES G., GEY G. und HELLMAN L. — The Production of Gonadotrophic Substance (Prolan) by Placental Cells in Tissue Culture. Science, 88, 306, 1938

17) KROHN J. — A New Etiological Factor in Ectopic Pregnancy. J. Am. Med. Assoc. 150, 1952

18) LANGMAN L. und GOLDBLATT M. — Ectopic Pregnancy, Review of 310 Operative Cases. J. Surg., Gyn. and Ob. 69, 65, 1939

19) LEWIN E. — Histologisch-Chemische Untersuchungen an Placenten von Extrauteringraviditäten. Gyn. Basel 149, 184, 1960

20) MARTIUS H. und BICKENBACH W. — Lehrbuch der Geburtshilfe. 3. Aufl., S. 132, 1956

21) NAUMANN E. — Der Schwangerschaftsnachweis nach Galli-Mainini mit der gewöhnlichen Erdkröte (Bufo vulgaris). Zbl. Gyn. 9, 1949

22) REIPRICH — Zit. nach NAUMANN

23) SCHARNOFF G. und ZAINO E. — An Evaluation of the Male Frog Pregnancy Test. Am. J. Ob. and Gyn. 59, 653, 1950

24) SIDDAL P. — Yearbook Obs. and Gyn. 39, 1956

25) SOISSON F. und MORAN J. — Ectopic Pregnancy, a Review of Fifty Cases at Triples U.S. Army Hospital

26) SPIELMANN W. — Die Schwierigkeiten bei der Diagnose der Extrauteringravidität. Wiener Med. Wschr. 107, 36, 1957

27) STÄMMLER, H. — Ein Beitrag zur Diagnostik der Extrauteringravidität. Zbl. Gyn. 82, 1960

28) WILTBERGER P. und MILLER D. — The Rana Pipiens Test for Pregnancy. Science 107, 198, 1948

29) WORD B. — Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy.

Zum Schluß der Arbeit darf ich Herrn Privatdozent Dr. med. Gerhard MARTIUS von der I. Frauenklinik der Universität München für die Themastellung und seine Hilfeleistung bei der Abfassung dieser Arbeit danken.

Herrn Professor Dr. W. BICKENBACH bin ich für die Übernahme des Koreferates der Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet.

LEBENSLAUF

Am 5. 2. 1932 wurde ich als Tochter des Kaufmanns W.B. Hammersla und seiner Ehefrau Mavis geb. Ward in Brooklyn, New York USA geboren.

In den Jahren 1938 - 1944 besuchte ich die Kensington Public School. Anschließend gehörte ich der Great Neck High School in New York an und erwarb dort im Jahre 1950 die Hochschulreife.

Nachdem ich 2 Jahre lang an der Boston University (U.S.A.) studiert hatte, wurde ich im W.S. 1952/53 an der Universität Heidelberg - Dolmetscher Institut immatrikuliert. Im W.S. 1954/55 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Mainz, nachdem ich wegen meiner Verheiratung das Studium unterbrochen hatte. Nach Ablegung des Vorphysikums im S.S. 1955 und einer weiteren Unterbrechung des Studiums bestand ich im W.S. 1958/59 in Mainz die ärztliche Vorprüfung.

Die klinischen Semester habe ich vom S.S. 1959 an in München studiert. Im Frühjahr 1962 legte ich vor dem ärztlichen Prüfungsausschuß der Universität München das ärztliche Staatsexamen ab.